

論文内容の要旨

報告番号		氏名	伊丹 祥隆
Disabled homolog 2 (DAB2) protein in tumor microenvironment correlates with aggressive phenotype in human urothelial carcinoma of the bladder (和 訳) 尿路上皮癌微小環境内における Disabled Homolog 2 (DAB2) は腫瘍細胞上皮間葉転換を介して遊走能・浸潤能を高める			

論文内容の要旨

【背景・目的】 Disabled- homolog2 (DAB2) 遺伝子は癌抑制遺伝子として機能すると報告されている一方で、膀胱癌においては腫瘍細胞の浸潤を促進することが示されており、DAB2 の固形腫瘍における分子機構は不明な点が多い。本研究では、ヒト膀胱尿路上皮癌における DAB2 の臨床的役割と生物学的機構について検討した。

【方法】 ヒト膀胱癌組織標本を用いて免疫組織学的染色を行い、癌細胞および癌周囲間質細胞における DAB2 発現レベルを別々に定量し、予後を含めた臨床病理学的因子との関連を検討した。ヒト膀胱癌組織を対象に、癌組織、癌周囲間質組織を microdissection 法で分離、トータル RNA を抽出し、それぞれの DAB2 発現を RTPCR 法を用いて定量化した。ヒト膀胱癌細胞株の DAB2 発現を Western blot 法で定量し、さらに siRNA 導入による DAB2 knockdown で生じる、増殖能、浸潤能、遊走能、上皮間葉転換 (EMT) 関連蛋白の変化を評価した。2 種類の膀胱癌細胞株である MGH-U-3 (DAB2 無発現) および UM-UC-3 (DAB2 高発現) をヌードマウスの側腹部皮下注射を行い、2 週後に① 無治療群、② DAB2 siRNA 治療群、③ Non-target siRNA 治療群に割り付けし、週 2 回、2 週間の siRNA 腫瘍内局所投与を行った。腫瘍の大きさを経時的に測定し、治療後は腫瘍摘除のうえ、皮下腫瘍重量を評価し、効果判定を行った。

【結果】 臨床標本での癌細胞・癌周囲間質細胞における DAB2 高発現群では高深達度、高細胞異型度の症例が多く予後不良であった。免疫染色で評価した癌組織・癌周囲間質組織の DAB2 発現レベルは mRNA での評価と概ね一致した。膀胱癌細胞株における検討では DAB2 は浸潤能亢進、EMT 促進に関連することが示された。また皮下腫瘍マウスを用いた治療実験では、MGH-U-3 群では腫瘍増大、浸潤能に群間差は認めなかったが、UM-UC-3 群では DAB2 siRNA 群で腫瘍増大、浸潤能の有意な抑制効果が示された。

【結論】 ヒト膀胱尿路上皮癌における DAB2 発現は予後不良因子であり、腫瘍の増殖、浸潤、EMT の促進に関連していた。DAB2 を標的とした薬物療法は、これまで救済しえなかった高浸潤性の尿路上皮癌に対する新しい治療戦略として有望であると考えられた。